

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Diabetes mellitus (DM) didefinisikan sebagai suatu penyakit kronik (menahun) yang disebabkan oleh berkurangnya produksi insulin, baik kekurangan ini absolut maupun relatif (Haznam, 1991). DM ditandai dengan kadar glukosa darah yang melebihi nilai normal. Konsentrasi glukosa darah normal sebesar 60-80mg/dl dan setelah makan (*postprandial*) berkisar antara 120-160 mg/dl (Pranadji, 2000). Apabila penyakit ini dibiarkan tak terkendali maka akan menimbulkan komplikasi-komplikasi yang dapat berakibat fatal, termasuk penyakit jantung, ginjal, kebutaan, amputasi, dan mudah mengalami aterosklerosis (Anonim 2002).

Menurut Anonim (2002), dengan makin majunya keadaan sosial ekonomi masyarakat Indonesia serta pelayanan kesehatan yang makin baik dan merata, diperkirakan diabetes melitus semakin meningkat. Diabetes mellitus dapat menyerang segala lapisan umur dan sosial ekonomi. Dari berbagai penelitian epidemiologis di Indonesia didapatkan angka prevalensi sebesar 1,5-2,3% pada penduduk usia lebih dari 15 tahun. Bahkan suatu penelitian epidemiologis terakhir di Manado didapatkan angka prevalensi sebesar 6,1%. Dalam Diabetes Atlas 2000 (*International Diabetes Federation*) tercantum perkiraan penduduk Indonesia di atas 20 tahun sebesar 125 juta dan dengan asumsi prevalensi DM sebesar 4,6%, diperkirakan pada tahun 2000 berjumlah 5,6 juta. Berdasarkan pola pertambahan

penduduk seperti saat ini, diperkirakan pada tahun 2020 nanti akan ada sejumlah 178 juta penduduk berusia di atas 20 tahun dan dengan asumsi prevalensi DM sebesar 4,6% akan didapatkan 8,2 juta pasien diabetes, suatu jumlah yang sangat besar untuk ditangani sendiri oleh para ahli diabetes mellitus, sehingga perlu untuk ditanggulangi bersama secara serius (Suyono, 2005^a). Angka tersebut akan cenderung meningkat terus seiring dengan tingkat pertumbuhan ekonomi (Anonim, 2002).

Penelitian tentang DM di Surakarta mengambil subjek pasien rawat inap di Rumah Sakit Umum Daerah DR. Moewardi karena menurut data di bagian rekam medik Rumah Sakit Umum Daerah DR. Moewardi Surakarta, DM menduduki peringkat ketiga dari sepuluh besar penyakit terbanyak pada pasien rawat inap selama tahun 2006, yakni terdaftar sebanyak 802 pasien DM. Angka tersebut cukup mewakili untuk dijadikan subjek penelitian selain juga dapat diambil subjek dengan kriteria yang telah ditentukan oleh penulis.

Untuk dapat lebih terarah dalam menentukan pilihan mengenai penelitian yang perlu dikerjakan, perlu pula diketahui faktor risiko yang paling besar asosiasinya dengan timbulnya DM, salah satunya adalah faktor umur (Soegondo, 2005). Timbulnya penyakit yang menetap seperti diabetes akan meningkat dengan bertambahnya usia (Prest, 2003). Mengingat sebagian besar pasien diabetes adalah kelompok DM tipe II (lebih dari 90%) (Suyono, 2005), penelitian ini disusun dengan mengambil subjek pasien DM tipe II dan diambil dari kalangan geriatri karena pada umumnya orang lanjut usia mengalami berbagai kemunduran dalam sistem fisiologisnya, sehingga penyakit *degeneratif* seperti DM akan lebih

mudah terjadi pada orang berusia 65 tahun keatas. Umur secara kronologis hanya merupakan satu determinan dari perubahan yang berhubungan dengan penerapan terapi obat secara tepat pada orang lanjut usia. Terjadi perubahan penting pada respon terhadap beberapa obat yang terjadi seiring dengan bertambahnya umur pada sejumlah besar individu (Katzung, 2004).

B. Perumusan Masalah

Adapun rumusan masalah dari penelitian ini adalah :

1. Bagaimana pola persepsian dan penggunaan obat pada pasien DM di instalasi rawat inap Rumah Sakit DR. Moewardi Surakarta tahun 2006?
2. Adakah kemungkinan interaksi antara obat DM yang satu dengan obat DM yang lain dan interaksi antara obat DM dengan obat lain yang diberikan kepada pasien DM di instalasi rawat inap Rumah Sakit Umum Daerah DR. Moewardi Surakarta tahun 2006?

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk :

1. Mengetahui gambaran persepsian obat pada pasien DM instalasi rawat inap Rumah Sakit Umum Daerah DR. Moewardi Surakarta tahun 2006.
2. Mengetahui kemungkinan adanya interaksi obat berdasarkan literatur antara obat DM dengan obat DM lain dan antara obat DM dengan obat lain yang diberikan kepada pasien DM di instalasi rawat inap Rumah Sakit Umum Daerah DR. Moewardi Surakarta tahun 2006.

D. Tinjauan Pustaka

1. Diabetes Mellitus

a. Pengertian

Nama Diabetes Mellitus diperoleh dari bahasa latin yang berasal dari bahasa Yunani, *Diabetes* yang berarti pancuran, dan *Mellitus* yang berarti madu. Karena gambaran yang paling nyata dari seorang penderita diabetes yang tidak terawat adalah bahwa orang tersebut mengeluarkan sejumlah besar urine yang mengandung kadar gula tinggi (Leslie, 1991).

DM adalah kumpulan gejala yang timbul pada seseorang yang disebabkan karena adanya peningkatan kadar gula darah akibat kekurangan insulin baik absolut maupun relatif (Suyono, 2005^b). Suatu kekurangan insulin absolut terjadi jika pankreas tidak berfungsi lagi untuk mensekresi insulin, sedangkan kekurangan insulin relatif terjadi jika produksi insulin tidak sesuai dengan kebutuhannya, kerja insulin pada sel yang dituju diperlemah dengan antibodi insulin, jumlah reseptor insulin pada organ yang dituju berkurang atau cacat reseptor insulin (Mutchler, 1991).

b. Diagnosis

Diagnosis DM pada umumnya akan diperkirakan dengan adanya gejala khas DM berupa poliuria, polidipsia, polifagia dan penurunan berat badan. Gejala lain yang mungkin dikemukakan pasien adalah lemah, kesemutan, gatal, mata kabur dan *disfungsi* ereksi pada pria, serta *pruritus vulvae* pada pasien wanita. Disebutkan juga kriteria diagnostik diabetes mellitus dan gangguan toleransi glukosa yaitu kadar glukosa darah sewaktu (plasma vena) • 200 mg/dl atau saat

puasa (plasma vena) • 126 mg/dl atau kadar glukosa plasma • 200 mg/dl pada 2 jam sesudah beban glukosa • 200 mg/dl pada tes toleransi gula darah oral (TTGO) (Anonim, 2002).

c. Klasifikasi

Klasifikasi etiologi diabetes mellitus dalam Anonim (2002) adalah sebagai berikut :

1). Tipe I atau Diabetes Mellitus Tergantung Insulin (DMTI)

Destruksi sel beta, umumnya menjurus ke *defisiensi* insulin absolut.

a). Autoimun

b). Idiopatik

2). Tipe II atau Diabetes Mellitus Tidak Tergantung Insulin (DMTTI)

Bervariasi mulai yang predominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai yang predominan gangguan sekresi insulin disertai resistensi insulin.

3). Tipe lain

a). Defek genetik fungsi sel beta

b). Defek genetik kerja insulin

c). Penyakit eksokrin pankreas

d). Endokrinopati

e). Karena obat atau zat kimia

f). Infeksi

g). Sebab imunologi yang jarang

h). Sindrom genetik lain yang berkaitan dengan DM

4). DM Gestasional

d. Patogenesis

1). Tipe I atau Diabetes Mellitus Tergantung Insulin (DMTI)

DMTI disebabkan karena reaksi autoimun karena adanya peradangan pada sel beta pankreas, sehingga menimbulkan anti bodi terhadap sel beta pankreas (*Islet Cell Antibodi*). Reaksi antara keduanya menyebabkan hancurnya sel beta. Oleh karena itu, Insulin pada DM tipe I tidak ada atau tidak dapat diproduksi oleh tubuh penderita (Suyono, 2005^b).

2). Tipe II atau Diabetes Mellitus Tidak Tergantung Insulin (DMTTI)

DMTTI disebabkan oleh resistensi insulin karena gangguan sekresi insulin relatif. Reseptor insulin pada permukaan sel berkurang sehingga insulin tidak dapat masuk ke dalam sel, sehingga glukosa tetap berada dalam darah akibatnya kadar glukosa darah meningkat. Keadaan ini disebut resistensi insulin.

Faktor penyebab resistensi insulin pada DM tipe II yang banyak berperan antara lain :

- a). Obesitas terutama yang bersifat sentral (betuk apel)
- b). Diet tinggi lemak dan rendah karbohidrat
- c). Kurang gerak badan
- d). Faktor keturunan (herediter)

3). DM gestasional (DMG)

Diabetes mellitus gestasional (DMG) adalah suatu gangguan toleransi karbohidrat yang terjadi atau diketahui pertama kali pada saat kehamilan berlangsung. Definisi ini juga mencakup pasien yang sebetulnya sudah mengidap DM tetapi belum terdeteksi dan baru diketahui saat terjadi kehamilan (Anonim, 2002).

e. Komplikasi

Komplikasi dari penyakit DM dapat dibedakan menjadi komplikasi yang bersifat akut dan kronis. Komplikasi akut yaitu komplikasi yang memerlukan pertolongan cepat, sedangkan komplikasi kronis adalah komplikasi yang timbul setelah penderita mengidap DM selama 5-10 tahun lebih (Pranadji, 2000).

1). Komplikasi akut

a). Ketoasidosis Diabetik (KAD)

Ketoasidosis merupakan keadaan yang disebabkan karena meningkatnya keasaman tubuh oleh bahan-bahan keton akibat defisiensi insulin. Defisiensi insulin merupakan penyebab utama glukoneogenesis, yang kemudian menambah hiperglikemia (Supartondo, 1994). Selain terdapat peningkatan kadar keton plasma, reaksi darah juga menunjukkan tanda-tanda asidosis, yaitu pH darah $< 7,2$ dan HCO_3^- 15 mEq/L . Pasien mengalami penurunan kesadaran, dehidrasi dan gangguan pernafasan (Pranadji, 2000).

b). Koma Nonketotik Hiperosmolar

Definisi koma nonketotik hiperosmolar ialah suatu sindrom yang ditandai hiperglikemia berat, hiperosmolar, dehidrasi berat tanpa ketoasidosis, disertai menurunnya kesadaran. Sindrom ini merupakan salah satu jenis koma non ketoasidosis. Secara klinis sering ditemukan pada pasien usia lanjut, semakin muda semakin berkurang, dan pada anak belum pernah ditemukan (Ranakusuma, 1994).

c). Asidosis Laktat

Asidosis laktat adalah suatu keadaan gangguan keseimbangan asam basa darah yang ditandai dengan kenaikan kadar asam laktat lebih besar dari 5 mmol atau adanya *anion gap* lebih besar dari 20 mEq/L. Gangguan metabolik ini sering ditemui pada keadaan shock, sebagai kompensasi tubuh berupaya mengurangi sirkulasi ke daerah viseral agar sirkulasi ke otak dan tetap cukup, akibatnya organ seperti ginjal, hati dan usus akan mengalami kekurangan oksigen (Ranakusuma, 1994).

d). Hipoglikemia

Batas terendah kadar glukosa darah puasa (*true glucose*) adalah 60mg%, dengan dasar tersebut maka penurunan kadar glukosa darah di bawah 60mg% disebut hipoglikemia. Umumnya gejala-gejala hipoglikemia baru timbul bila kadar glukosa darah lebih rendah dari 45mg% (Melianto dan A. Tanzil, 1994).

Hipoglikemia dapat terjadi pada tiap pasien yang mendapat obat sulfonilurea oral, terutama jika pasien sudah tua, menderita penyakit ginjal atau hati, atau tengah mendapat pengobatan lain yang dapat mengubah metabolisme sulfonilurea. Sensitivitas terhadap sulfonilurea akan bertambah besar pada keadaan berkurangnya pemasukan kalori dan adanya penurunan fungsi sistem endokrin. Komplikasi ini lebih sering terjadi dengan sulfonilurea kerja panjang dibandingkan dengan masa kerja yang lebih singkat (Melianto dan A. Tanzil, 1994).

2). Komplikasi kronik

Komplikasi kronik atau komplikasi yang bersifat menahun umumnya terjadi pada penderita DM selama 5-10 tahun. Komplikasi ini dapat dibedakan menjadi dua golongan, yaitu komplikasi mikrovaskular (mikroangiopati) dan makrovaskular (makroangiopati) (Pranadji, 2000).

Angiopati diabetik dibagi menjadi 2 yaitu :

a). Mikroangiopati (mikrovaskular)

Mikrovaskular mempunyai resiko untuk terjadinya penyakit pada ginjal (nefropati), mata (retinopati) dan saraf-saraf perifer (neuropati)

b). Makroangiopati (makrovaskular)

Makrovaskular lebih mudah mengidap penyakit jantung koroner, hipertensi, *stroke* dan *gangrene* pada kaki.

f. Pencegahan

1). Pencegahan primer

Pencegahan primer adalah upaya yang ditujukan pada orang-orang yang termasuk kelompok risiko tinggi, yakni mereka yang belum terkena, tetapi berpotensi untuk terkena DM. Pencegahan ini dapat dilakukan dengan mengendalikan kegemukan dan meningkatkan kesehatan jasmani serta meningkatkan fasilitas pelayanan kesehatan bagi pasien DM (Anonim, 2002).

2). Pencegahan sekunder

Maksud pencegahan sekunder adalah upaya mencegah atau menghambat timbulnya penyulit dengan tindakan deteksi dini dan memberikan pengobatan sejak awal penyakit (Anonim, 2002) juga untuk mengidentifikasi orang-orang tanpa gejala yang telah sakit (Anonim, 2000^b). Pencegahan ini dilakukan pada kelompok pasien diabetes, terutama yang baru (Anonim, 2002).

3). Pencegahan Tersier

Pencegahan tersier diberikan pada pasien yang sudah mengidap komplikasi menahun DM. Pencegahan ini dimaksudkan untuk mencegah terjadinya kecacatan lebih lanjut dan merehabilitasi pasien sedini mungkin, sebelum kecacatan tersebut menetap (Anonim, 2002).

g. Obat-obat Antidiabetes

1). Insulin

Insulin adalah hormon yang diproduksi oleh sel beta pulau-pulau langerhans kelenjar pankreas (Soegondo, 2005).

Insulin endogen adalah insulin yang dihasilkan oleh pankreas, sedang insulin eksogen adalah insulin yang disuntikkan dan merupakan suatu produk farmasi (Soegondo, 2005). Empat tipe insulin yang diproduksi dan dikategorikan berdasarkan puncak dan jangka waktu efeknya, meliputi :

- a). Insulin kerja cepat, yaitu insulin reguler merupakan satu-satunya insulin jernih atau larutan insulin, sementara yang lainnya adalah suspensi. insulin reguler adalah satu-satunya produk yang paling cocok untuk pemberian intravena.

Contoh : Actrapid dan Humulin R

- b). Insulin kerja sedang, yaitu NPH yang mengandung protamin dan sejumlah zink, yang keduanya kadang-kadang mempunyai pengaruh sebagai penyebab reaksi imunologik, seperti urtikaria pada lokasi suntikan.

Contoh : Monotard, Insultard dan Humulin N

c). Insulin campur antara kerja cepat dengan kerja sedang

Contoh : Mixtard 30/70 dan Humulin 30/70

d). Insulin kerja panjang, mempunyai kadar zink yang tinggi untuk memperpanjang waktu kerjanya. Saat ini beredar insulin glargine yang dapat memenuhi kebutuhan basal insulin selama 24 jam tanpa ada efek puncak.

Contoh : Ultra lente, PZI dan Lantus (Soegondo, 2005).

Insulin diindikasikan untuk diabetes tipe I dan juga tipe II yang hiperglikemianya tidak dapat dikendalikan lagi menggunakan terapi lain (Soegondo, 2005).

Setiap pengobatan insulin terdapat bahaya hipoglikemik akibat kelebihan dosis, dapat diimbangi dengan memakan makanan kaya karbohidrat. Reaksi alergi juga dapat terjadi tetapi sejak dikenal insulin yang dimurnikan secara kromatografi lebih jarang terjadi. Efek samping lokal pada tempat penyuntikan dapat terjadi *lipodistrofi* (Mutschler, 1991).

2). Obat Hipoglikemia Oral (OHO)

Berdasarkan cara kerjanya, Obat Hipoglikemia Oral dapat dibagi menjadi 3 golongan yaitu :

a). Pemicu sekresi Insulin (*Insulin secretagogue*)

(1). Sulfonilurea

Berbagai macam obat golongan ini mempunyai sifat farmakologis, efek klinis dan mekanisme kerja yang sama (Waspadji, 2005). Sulfoniluria dibagi menjadi :

(a). Sulfonilurea generasi pertama

Seperti tolbutamid masa kerjanya singkat dengan waktu paruh 4-5 jam dan paling aman digunakan untuk pasien usia lanjut. Reaksi hipoglikemik klorpropamid berlangsung dalam waktu lebih panjang (32 jam) dibandingkan dengan tolbutamide dan tolazamid (7 jam) yang lebih lambat diabsorbsi dibanding dengan sulfonil yang lain (Katzung, 2002).

(b). Sulfonilurea generasi kedua

Seperti gliburid, glipizid dan glimepirid digunakan hati-hati pada pasien dengan penyakit kardiovaskuler ataupun pada pasien usia lanjut, karena hipoglikemia akan sangat berbahaya bagi mereka. Gliburid dan glipizid juga merupakan kontraindikasi pada pasien dengan gangguan hati atau ginjal yang mempunyai resiko tinggi terjadi hipoglikemia (Katzung, 2002). Obat golongan ini mempunyai efek utama meningkatkan sekresi insulin oleh sel beta pankreas dan merupakan pilihan utama untuk pasien dengan berat badan normal dan kurang, namun masih boleh diberikan kepada pasien dengan berat badan lebih. Untuk menghindari hipoglikemia berkepanjangan pada berbagai keadaan seperti orang tua, gangguan ginjal dan hati, kurang nutrisi serta penyakit *kardiovaskular* tidak dianjurkan penggunaan sulfonilurea kerja panjang seperti klorpropamid (Anonim, 2002). Obat ini tidak berkhasiat jika tidak ada produksi insulin (Mutscler, 1991).

(2). Glinid

Glinid merupakan obat generasi baru yang cara kerjanya sama dengan sulfonilurea, dengan meningkatkan sekresi insulin. Golongan ini terdiri dari dua macam obat yaitu: repaglinid yang merupakan derivat asam benzoat dan

nateglinid derivat dari fenilalanin. Obat ini diabsorpsi dengan cepat setelah pemberian secara oral dan diekskresi secara cepat melalui hati (Anonim, 2002). Efek samping yang terjadi pada repaglinid adalah keluhan gastrointestinal, sedangkan untuk nateglinid yaitu keluhan infeksi saluran pernapasan atas (Soegondo, 2005).

b). Penambah sensitivitas terhadap insulin

(1). Biguanid

Biguanid tidak merangsang sekresi insulin dan menurunkan kadar glukosa darah sampai normal (euglikemia) serta tidak pernah menyebabkan hipoglikemia. Contoh obat golongan ini adalah metformin (Soegondo, 2005).

Obat ini mempunyai efek utama mengurangi produksi glukosa hati, disamping juga memperbaiki ambilan glukosa perifer dan terutama dipakai pada pasien DM gemuk. Metformin dikontraindikasikan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal dan hati, serta pasien-pasien dengan penyakit *serebrovaskular*, *sepsis*, *syok*, gagal jantung. Metformin dapat memberikan efek samping mual. Untuk mengurangi keluhan tersebut dapat diberikan pada saat atau sesudah makan (Anonim, 2002). Metformin juga hanya berkhasiat jika ada insulin (Mutschler, 1991).

(2). Tiazolidindion

Tiazolidindion berkaitan pada *peroxisome proliferators activated receptor gamma* (PPAR γ), suatu reseptor inti di sel otot dan sel lemak. Golongan ini mempunyai efek menurunkan resistensi insulin dengan meningkatkan jumlah pentransport glukosa, sehingga meningkatkan ambilan glukosa di perifer. Saat ini tiazolidindion tidak digunakan sebagai obat tunggal. Contoh obat golongan ini adalah pioglitazon dan rosiglitazon (Anonim, 2002).

c). Penghambat absorpsi glukosa

Penghambat glukosidase α (akarbose) merupakan suatu penghambat absorpsi glukosa. Obat ini bekerja dengan mengurangi absorpsi glukosa di usus halus, sehingga mempunyai efek menurunkan kadar glukosa darah sesudah makan (Anonim, 2002).

Tabel 1. Obat Untuk Diabetes Melitus (Anonim, 2002)

Golongan	Generik	Produk orisinal	Mg/tab	Dosis harian	Lama kerja	Frek/hari	Pemberian
Sulfonilurea	Klorpropamid	Diabense	100-250	100-500	24-36	1	Sebelum makan
	Gibenklamid	Daonil Euglucon	2,5 - 5	2,5-15	12-24	1-2	
	Glipizid	Minidiab Glukotrol-XL**	5-10	5-20	10-16	1-2 1	
	Gliklazid	Diamicron Diamicron-MR**	80	80-240	10-20	1-2	
	Glikuidon	Gluenorm	30	30-120	-	-	
	Glimepirid	Amaryl	1, 2, 3, 4,	0,5-6	24	1	
Glinid	Repaglinid	NovoNorm	0,5 1, 2	1,5-6	-	3	Tidak bergantung jadwal makan
Tiazolidindion	Nateglinid	Starlix	120	360	-	3	
	Rosiglitazon*	Actos	4	4-8	24	1	
	Pioglitazon		15,30	15-30	24	1	Bersama suapan pertama
Penghambat Glukosidase α	Acarbose	Glucobay	50-100	100-300	-	3	
Biguanid	Metformin	Glucophage	500-850	250-3000	6-8	1-3	Bersama/ sesudah makan
	Kombinasi Metformin + Glibenklamid	Glucovance					

* Belum beredar di Indonesia

** Kadar dalam darah konstan setelah beberapa hari

2. Interaksi Obat

a. Definisi

Interaksi obat dapat didefinisikan sebagai kerja atau efek obat yang berubah, atau mengalami modifikasi sebagai akibat interaksi dengan satu obat atau lebih. Ini dapat menyebabkan terjadinya reaksi obat yang merugikan atau inkompatibilitas obat. Reaksi obat yang merugikan adalah efek obat yang tidak diinginkan, berkisar dari sifat yang ringan sampai kepada efek toksik yang berat, termasuk reaksi *hipersensitifitas* dan *anafilaksis*. Inkompatibilitas obat adalah reaksi kimia atau fisik yang terjadi antara dua obat atau lebih dalam keadaan *invitro* (di luar tubuh) (Kee dan Hayes, 1996).

Interaksi obat menjadi akut baru-baru ini, karena di satu pihak selalu tersedia obat-obat yang lebih berkhasiat yang dapat menimbulkan efek-efek yang tidak diinginkan apabila mempunyai pengaruh yang berlawanan dan di pihak lain baru beberapa tahun yang lalu dikembangkan cara membuktikan interaksi dan juga mekanisme-mekanisme yang menyebabkannya. Walaupun demikian, dibuktikan bahwa istilah interaksi pada awalnya tidak menyatakan apakah berarti negatif atau positif. Dalam pemakaian sekarang interaksi diartikan hanya interaksi yang tidak diinginkan (negatif) (Mutchler, 1991).

Efek dan tingkat keparahan interaksi obat dapat bervariasi antara pasien yang satu dengan yang lain. Salah satu faktor yang mempengaruhi kerentanan pasien terhadap interaksi obat adalah pasien lanjut usia (geriatri). Reaksi yang merugikan dan interaksi obat yang terjadi pada pasien lanjut usia adalah tiga sampai tujuh kali lebih banyak daripada mereka yang berusia pertengahan dan dewasa muda (Kee dan Hayes, 1996).

Reaksi yang merugikan dan interaksi obat yang terjadi pada pasien lanjut usia lebih tinggi karena beberapa sebab, yaitu:

- 1). Pasien lanjut usia menggunakan banyak obat karena penyakit kronis dan banyaknya penyakit mereka.
- 2). Banyak dari pasien lanjut usia melakukan pengobatan diri sendiri dengan obat bebas, memakai obat yang dipakai untuk masalah kesehatan yang lain, menggunakan obat yang diberikan oleh beberapa dokter, dan menggunakan obat yang diresepkan untuk orang lain.
- 3). Perubahan-perubahan fisiologis berkaitan dengan penuaan seperti pada sistem gastrointestinal, jantung dan sirkulasi, hati dan ginjal juga dapat mempengaruhi respon farmakologik terapi obat.

b. Mekanisme Interaksi Obat

Menurut jenisnya, mekanisme interaksi obat dapat dibedakan menjadi :

- 1). Interaksi farmaseutik atau inkompatibilitas

Inkompatibilitas ini terjadi di luar tubuh (sebelum obat diberikan) antara obat yang tidak dapat campur (inkompatibel). Interaksi ini biasanya berakibat inaktivasi obat (Setiawati, 2005). Contoh, pencampuran penisilin dan aminoglikosida akan menyebabkan hilangnya efek farmakologik yang diharapkan (Anonim, 2000^a).

- 2). Interaksi farmakokinetika

Interaksi farmakokinetik dapat terjadi selama fase farmakokinetika obat secara menyeluruh, juga pada absorpsi, distribusi, biotransformasi dan eliminasi (Mutschler, 1991). Interaksi ini meningkatkan atau mengurangi jumlah obat yang

tersedia (dalam tubuh) untuk menimbulkan efek farmakologiknya (Anonim, 2000^a). Interaksi farmakokinetik tidak dapat diekstrapolasikan ke obat lain yang tergolong dengan obat yang berinteraksi, sekalipun struktur kimianya mirip, karena antar obat segolongan terdapat variasi sifat-sifat fisikokimia yang menyebabkan variasi sifat-sifat farmakokinetiknya (Setiawati, 2005).

a). Interaksi farmakokinetik pada proses absorpsi

Interaksi pada proses absorpsi dapat terjadi akibat perubahan harga pH obat pertama. Misalnya apabila bersamaan dengan antasida diberikan obat yang asam atau basa maka jumlah absorpsinya berubah akibat kenaikan harga pH dalam saluran lambung usus bagian atas. Pengaruh absorpsi suatu obat kedua mungkin terjadi akibat perpanjangan atau pengurangan waktu huni dalam saluran cerna atau akibat pembentukan kompleks. Misalnya apabila pelewatan melalui usus dipercepat dengan pemberian metoklopramid, maka khusus senyawa-senyawa yang sukar diabsorpsi tidak lagi diabsorpsi dalam jumlah yang normal karena senyawa-senyawa ini tidak lagi cukup lama berkontak dengan permukaan absorpsi (Mutschler, 1991). Pengurangan jumlah total obat yang diabsorpsi dapat berakibat pada pengobatan yang tidak efektif (Anonim, 2000^a). Obat yang memperpanjang waktu pengosongan lambung, misalnya antikolinergik, antidepresi trisiklik, beberapa antihistamin, antasid garam Al dan analgesik narkotik, akan memperlambat absorpsi obat lain. Kecepatan pengosongan lambung biasanya hanya mempengaruhi kecepatan absorpsi tanpa mempengaruhi jumlah obat yang diabsorpsi (Setiawati, 2005).

b). Interaksi farmakokinetik pada proses distribusi

Saat yang sama terdapat beberapa obat di dalam darah, terdapat persaingan terhadap tempat ikatan pada protein plasma. Persaingan terhadap ikatan protein merupakan proses yang sering, yang sesungguhnya hanya baru relevan jika obat mempunyai ikatan yang tinggi, lebar terapi rendah dan volume distribusi relatif kecil (Mutschler, 1991). Pergeseran protein ini biasanya hanya menimbulkan potensiasi sementara karena peningkatan kadar obat bebas juga menyebabkan peningkatan kecepatan eliminasi (Anonim, 2000^a).

Interaksi ini lebih nyata pada penderita dengan hipoalbuminemia, gagal ginjal atau penyakit hati yang berat, akibat berkurangnya jumlah albumin plasma, ikatan obat bersifat asam dengan albumin, serta menurunnya eliminasi obat (Setiawati, 2005).

c). Interaksi farmakokinetik pada proses biotransformasi

Cara yang sama seperti pada albumin plasma, mungkin terjadi persaingan terhadap enzim yang berfungsi untuk biotransformasi obat, khususnya sitokrom P-450 dan dengan demikian mungkin terjadi metabolisme yang diperlambat. Biotransformasi suatu obat kedua selanjutnya dapat diperlambat atau dipercepat berdasarkan penghambatan enzim atau induksi enzim yang ditimbulkan oleh obat pertama (Mutschler, 1991). Suatu obat menghambat metabolisme obat lain, maka kadar plasma obat lain tersebut meningkat dan menimbulkan peningkatan efek dengan risiko terjadinya toksisitas. Beberapa obat mempotensiasi wafarin dan fenitoin melalui mekanisme ini (Anonim, 2000^a).

d). Interaksi farmakokinetik pada proses eliminasi

Interaksi pada eliminasi melalui ginjal dapat terjadi melalui perubahan harga pH dalam urin atau karena persaingan tempat ikatan pada sistem transpor yang berfungsi untuk sekresi atau reabsorpsi aktif (Mutschler, 1991). Kompetisi terjadi antara obat-obat yang menggunakan mekanisme transport aktif yang sama di tubulus proksimal. Contohnya probenesid yang menghambat ekskresi banyak obat, termasuk golongan penisilin, beberapa sefalosporin, indometasin dan dapson. Mekanisme yang sama, asetosal meningkatkan toksisitas metotreksat (Anonim, 2000^a).

3). Interaksi farmakodinamik

Interaksi farmakodinamik adalah interaksi antara obat yang bekerja pada sistem reseptor, tempat kerja atau sistem fisiologik yang sama sehingga terjadi efek yang aditif, sinergistik atau antagonistik. Interaksi ini dapat diperkirakan kejadiannya, maka dapat dihindarkan bila dokter mengetahui mekanisme kerja obat yang bersangkutan (Setiawati, 2005). Interaksi ini disebabkan oleh kompetisi pada reseptor yang sama atau terjadi antara obat-obat yang bekerja pada sistem fisiologik yang sama (Anonim, 2000^a). Interaksi farmakodinamik hanya diharapkan jika zat berkhasiat yang saling mempengaruhi bekerja sinergis atau antagonis pada suatu reseptor, pada suatu organ sasaran atau pada suatu rangkaian pengaturan (Mutschler, 1991).

c. Penatalaksanaan Interaksi Obat

1). Menghindari Kombinasi Obat yang berinetraksi

Jika risiko interaksi obat lebih besar daripada manfaatnya, maka harus memakai obat pengganti.

2). Menyesuaikan dosis

Jika interaksi obat meningkatkan atau mengurangi efek obat, maka perlu dilakukan modifikasi dosis salah satu atau kedua obat untuk mengimbangi kenaikan atau penurunan efek obat tersebut.

3). Memantau pasien

Jika kombinasi obat yang saling berinteraksi diberikan, maka diperlukan pemantauan.

4). Melanjutkan pengobatan seperti sebelumnya

Jika interaksi obat tidak bermakna klinis, atau jika kombinasi obat yang berinteraksi tersebut merupakan pengobatan yang optimal, pengobatan pasien dapat diteruskan tanpa perubahan (Fradgley, 2003)

d. *Level significant* pada interaksi obat

Menurut Hansten dan Horn (2002), signifikansi klinis dibuat dengan mempertimbangkan intervensi yang dibutuhkan untuk meminimalisasi risiko dari interaksi. Interaksi ditandai berdasarkan nomer signifikansi sebagai berikut:

1). *Level significant* 1

Menghindari penggunaan pada kombinasi obat. Risiko dari penggunaan yang bersamaan harus dihindari sebab risiko lebih besar daripada manfaatnya.

2). *Level significant 2*

Penggunaan kombinasi hanya pada kondisi tertentu. Apabila telah ditetapkan bahwa manfaat dari penggunaan bersamaan lebih besar daripada risikonya dan dilakukan pemantauan pasien jika obat digunakan bersamaan.

3). *Level significant 3*

Risiko dari penggunaan obat yang bersamaan adalah kecil. Merubah dosis atau rute pemberian diperlukan untuk menghindari atau menurunkan risiko.